

(5)

Int. Cl. 2:

A 61 K 5/00

A 61 K 7/16

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 43 489 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 25 43 489

(21)

Aktenzeichen: P 25 43 489.3

(22)

Anmeldetag: 30. 9. 75

(43)

Offenlegungstag: 22. 4. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

10. 10. 74 USA 513623

(54)

Bezeichnung:

Mittel zum Remineralisieren von Zahnschmelz

(71)

Anmelder:

The Procter & Gamble Co., Cincinnati, Ohio (V.St.A.)

(74)

Vertreter:

Beil, W., Dipl.-Chem. Dr.jur.; Hoeppener, A.;  
Wolff, H.J., Dipl.-Chem. Dr.jur.; Beil, H.Chr., Dr.jur.; Rechtsanwälte,  
6000 Frankfurt

(72)

Erfinder:

DiGiulio, David Neil, Cincinnati, Ohio (V.St.A.)

RECHTSANWÄLTE

DR. JUR. DIPL.-CHEM. WALTER BEIL  
ALFRED HOEPPENER  
DR. JUR. DIPL.-CHEM. H.-J. WOLF  
DR. JUR. HANS CHR. BEIL

2543489

29. Sep. 1975

600 FRANKFURT AM MAIN - HOCHE  
ADOLFSSTRASSE 50

Unsere Nr. 20 167

Pr/br

The Procter & Gamble Company  
Cincinnati, Ohio, V.St.A.

Mittel zum Remineralisieren von Zahnschmelz

Die Erfindung betrifft ein wasserfreies Mittel zum Remineralisieren von entmineralisiertem Zahnschmelz, das ein wasserlösliches Calciumsalz und ein wasserlösliches Phosphat enthält und beim Verdünnen mit Wasser auf eine Konzentration von einem Teil des Mittels auf 2 Teile Wasser einen pH-Wert von etwa 2,0 bis etwa 5,0 ergibt.

Das erfindungsgemäße Remineralisieren von Zahnschmelz erfolgt durch Bildung einer metastabilen Lösung von Calciumionen, Phosphationen und gegebenenfalls gewissen anderen zusätzlichen gewünschten Ionen im Mund zur Bekämpfung von Zahnkaries.

Es ist in der Zahnmedizin bekannt, daß Zahnkaries als Oberflächenentmineralisierung (weiße Flecken) des Zahnschmelzes

609817/1201

beginnt, und daß eine Remineralisierung bzw. Wiederverkalkung zur Verzögerung oder zum Stoppen der Zahnekaries wichtig sein kann. Es ist besonders erstrebenswert, die Remineralisierung durch Ausfällung von Calciumphosphat in die Zahnoberfläche vorzunehmen. Die BE-PS 806 060 lehrt eine Methode zum Remineralisieren von Oberflächenzahnschmelz, bei der zwei Mittel, die Calciumkationen bzw. Phosphatanionen enthalten, aufeinanderfolgend auf die Zähne aufgebracht werden, um Calciumphosphat in die Oberfläche des Zahnschmelzes niederzuschlagen. Obgleich diese Methode erfolgreich ist, erfordert sie aufeinanderfolgende Anwendung der entsprechenden Lösungen. Eine Verbesserung dieser Aufeinanderfolgetechnik wird in der BE-PS 822 127 beschrieben, wo eine metastabile Lösung von Calcium- und Phosphationen bei einem pH-Wert zwischen etwa 2 und 5 hergestellt und binnen weniger Minuten nach der Herstellung auf die Zähne aufgebracht wird. Die Calcium- und Phosphationen bleiben in so einer Lösung für eine kurze Zeit gelöst und ermöglichen somit, daß beide Ionen der Mundhöhle zugeführt werden, worin die Ionen eine ausreichend lange Zeit in Lösung bleiben, um in die Oberfläche des Zahnschmelzes zu wandern, bevor sie als Calciumphosphat ausfallen. Gemäß dieser BE-PS 822 127 müssen die Calciumionenlösung und die Phosphationenlösung bis kurz vor ihrer Verwendung getrennt aufbewahrt werden, wie beispielsweise in einer Zweikammertube oder -flasche. Als weiterer Stand der Technik, der sich generell mit der Remineralisierung von Zahnschmelz befaßt, seien genannt: US-PS 1 222 144, 2 154 168 und 3 679 630.

Aufgabe der Erfindung war es deshalb, ein stabiles einheitliches Mittel zu schaffen, das lange Zeit gelagert werden kann und in die Mundhöhle eingeführt werden kann, um Zahnschmelz zu remineralisieren.

Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß man ein wasserfreies orales Mittel zum Remineralisieren von Zahnschmelz schuf, das ein wasserlösliches Calciumsalz und ein wasserlösliches Phosphat enthält, wobei das Mittel beim Vermischen mit Wasser in einem Verhältnis von 1 Teil des Mittels auf 2 Teile Wasser einen pH-Wert von etwa 2 bis etwa 5 ergibt. Ohne sich auf eine Theorie festzulegen, nimmt man an, daß dieses Mittel beim Vermischen mit dem Speichel im Mund oder beim Vermischen mit Wasser kurz vor der Einführung in den Mund eine metastabile Lösung von Calciumionen und Phosphationen bildet, die in die entmineralisierten Bereiche des Zahnschmelzes wandern, wo sie sich als Calciumphosphat niederschlagen und dadurch den Schmelz remineralisieren.

Im vorliegenden bezieht sich der Ausdruck "orales Mittel" auf ein Produkt, das bei üblicher Anwendung nicht absichtlicherweise eingenommen, sondern ausreichend lange in der Mundhöhle gehalten wird, um im wesentlichen sämtliche Zahnoberflächen zu berühren. Zu diesen Produkten gehören beispielsweise Zahnpflegemittel, Mundwässer, Kaugummis und Zahnpfylaxepasten.

Im weitesten Sinne betrifft die Erfindung wasserfreie Mittel, die

- (A) ein wasserlösliches Calciumsalz,
- (B) ein wasserlösliches Phosphat und
- (C) als Rest wasserlösliche zur Verwendung in der Mundhöhle geeignete Bestandteile enthalten,

wobei das Mittel beim Dispergieren in Wasser bei einem Verhältnis von 1 Teil des Mittels zu 2 Teilen Wasser einen pH-Wert von etwa 2 bis etwa 5 ergibt (vorzugsweise etwa 2,5 bis etwa 4) und wobei das Molverhältnis von Calcium zu Phosphat etwa 0,01 bis etwa 100 im Mittel beträgt. Am meisten

bevorzugt beträgt die Menge an wasserlöslichem Calciumsalz im Mittel etwa 0,01 bis etwa 5 % und die Menge an wasserlöslichem Phosphat etwa 0,01 bis etwa 5 %.

Der Ausdruck "wasserfrei", wie er im vorliegenden verwendet wird, meint im wesentlichen frei von ungebundenem Wasser. Die vorliegenden Mittel können gebundenes Wasser, beispielsweise Hydratwasser verschiedener Salze, enthalten, solange das Wasser am Salz gebunden bleibt, während es im Mittel vorliegt.

Wenn ein derartiges Mittel in den Mund gegeben wird, bildet sich eine metastabile Lösung von Calcium- und Phosphat-Ionen (z.B.  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  oder  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) im Speichel mit anschließender Wanderung der Ionen in die Oberfläche des Zahnschmelzes und einem Niederschlagen von Calciumphosphaten in die Oberfläche des Zahnschmelzes. Wahlweise kann das Mittel vor Anwendung in der Mundhöhle kurz in Wasser dispersiert werden (d.h. etwa 5 Minuten lang).

Das zur Verwendung in den erfundungsgemäßen Mitteln geeignete Calciumsalz kann jedes wasserlösliche Calciumsalz sein, das für die Verwendung in der Mundhöhle ungefährlich ist. Die Löslichkeit sollte vorzugsweise mindestens etwa 0,07 % in Wasser bei  $100^\circ\text{C}$  sein. Beispiele für geeignete Calciumsalze sind Calciumchlorid, Calciumacetat, Calciumformiat, Calciumlactat und Calciumnitrat. Gleichermaßen kann das für die erfundungsgemäße Verwendung geeignete Phosphat irgend ein wasserlösliches Phosphat sein, das sich zur Anwendung in der Mundhöhle eignet. Phosphorsäure ist ebenfalls geeignet und der Ausdruck "Phosphat", wie er im vorliegenden verwendet wird, schließt auch wasserfreie Phosphorsäure ein. Beispiele für geeignete Phosphate sind

Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat,  
Kaliumdihydrogenphosphat und Trinatriumphosphat.

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten vorzugsweise etwa 0,005 bis etwa 10 %, besonders bevorzugt etwa 0,01 bis etwa 5 % wasserlösliches Calciumsalz und vorzugsweise etwa 0,005 bis etwa 10 %, besonders bevorzugt etwa 0,01 bis etwa 5 % wasserlösliches Phosphat, und die Mengenanteile der jeweiligen Salze werden so ausgesucht, daß das Molverhältnis von Calcium zu Phosphat etwa 0,01 bis etwa 100 (d.h. 0,01:1 bis 100:1), vorzugsweise etwa 0,2 bis etwa 5 beträgt. Das besonders bevorzugte Verhältnis ist etwa 1,67, welches dem Molverhältnis von Calcium zu Phosphat im natürlichen Zahnschmelz entspricht (Hydroxyapatit).

Zum Remineralisieren der Zähne werden die erfindungsgemäßen Mittel in die Mundhöhle in einer Menge eingebracht, daß mindestens etwa 0,001 g und vorzugsweise mindestens 0,1 g Calciumphosphat berechnet als  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 7$  geliefert wird.

Um den metastabilen Zustand zu erreichen, der erforderlich ist, damit Calciumionen und Phosphationen in Lösung im Mund coexistieren können (d.h. ohne sofort auszufallen), ist es wesentlich, daß der richtige pH-Wert erhalten wird, wenn das Mittel in Kontakt mit dem Speichel im Mund kommt. Es wurde gefunden, daß ein Mittel dann den richtigen pH-Wert zur Erzielung des metastabilen Zustandes im Mund aufweist, wenn es beim Vermischen mit Wasser in einer Konzentration von 1 Gew.-Teil des Mittels zu 2 Gew.-Teilen Wasser einen pH-Wert von etwa 2,0 bis etwa 5,0 (vorzugsweise

von etwa 2,5 bis etwa 4) ergibt.

Wenn das erfindungsgemäße Mittel in der Mundhöhle zum Remineralisieren von entmineralisiertem Schmelz angewandt wird, ist es erforderlich, daß die Kontaktzeit zwischen dem erzielten Mittel/Speichelgemisch und den Zähnen ausreichend lang ist, um eine Diffusion der Ionen in die entmineralisierte Oberfläche zu gestatten. Für diese Diffusion sind mindestens 10 Sekunden erforderlich. Das Mittel wird vorzugsweise etwa 10 Sekunden bis etwa 3 Minuten in Kontakt mit den Zähnen gehalten. Aufgrund natürlicher Faktoren im Mund während dieses Zeitabschnitts wird der pH-Wert steigen.

Man nimmt an, daß der steigende pH-Wert die Ursache dafür ist, daß die Calcium- und Phosphationen, die in den Schmelz diffundiert sind, als Calciumphosphat ausfallen, wodurch die Remineralisierung des Schmelzes bewirkt wird. Obgleich man erwarten sollte, daß eine saure Lösung, wie diejenige, die sich bildet, wenn man das erfindungsgemäße Mittel in den Mund gibt, die Zähne entmineralisiert, resultiert die erfindungsgemäß sich bildende metastabile Lösung, die bezüglich Calciumphosphat gesättigt oder übersättigt ist, in einer Remineralisierung anstelle von Entmineralisierung.

Der gewünschte pH-Wert kann dadurch erzielt werden, daß man gegebenenfalls übliche Ansäuerungsmittel, wie solche, die nachstehend aufgeführt sind, in die erfindungsgemäßen Mittel einarbeitet.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthalten die Mittel außerdem etwa 0,005 bis etwa 10 %, vor-

- 7 -

zugsweise etwa 0,005 bis etwa 5 % eines wasserlöslichen Salzes von Magnesium oder einem Schwermetall zusätzlich zum Calciumsalz und gegebenenfalls etwa 0,005 bis etwa 10 %, vorzugsweise etwa 0,005 bis etwa 5 % eines wasserlöslichen Salzes eines Anions, das in der Lage ist, einen wasserunlöslichen Niederschlag mit den Kationen der im Mittel vorliegenden Calcium-, Magnesium- oder irgend eines Schwermetallsalzes zu bilden. Mit dem Ausdruck "wasserunlöslich" ist im vorliegenden eine Löslichkeit von weniger als etwa 0,07 % in Wasser bei 100°C gemeint.

Im Zusammenhang mit der bevorzugten Ausführungsform sei darauf hingewiesen, daß, wenn der entmineralisierte Oberflächenzahnschmelz mit einem Niederschlag remineralisiert wird, der weniger löslich ist als der ursprüngliche Schmelz, die remineralisierte Oberfläche gegenüber Entmineralisierung widerstandsfähiger ist als der ursprüngliche Schmelz. Wenn die erfindungsgemäße Remineralisierung gemäß der bevorzugten Ausführungsform durchgeführt wird, bilden sich solche Niederschläge, und der remineralisierte Schmelz ist gegenüber zukünftiger Entmineralisierung widerstandsfähiger als es der ursprüngliche Schmelz war, weil Magnesium- oder Schwermetallkationen und/oder gewisse -Anionen (kein Phosphat), wie Fluoridionen, die in der Lage sind, unlösliche Niederschläge mit Calcium-, Magnesium- oder Schwermetallkationen zu bilden (nachstehend auch als sekundäre Anionen bezeichnet), in die remineralisierte Zahnstruktur eingebaut werden. Wenn beide Arten von Ionen so eingebaut werden (d.h. Magnesium- oder Schwermetallionen und sekundäre Anionen), ist der remineralisierte Schmelz sogar widerstandsfähiger gegen Entmineralisierung als wenn nur eine dieser Ionenarten eingebaut würde.

Beispiele für wasserlösliche Schwermetallsalze, die sich zusätzlich zu den wasserlöslichen Calciumsalzen in den erfundungsgemäßen Mitteln verwenden lassen, sind wasserlösliche Salze von Mangan, Zinn, Zink, Indium, Aluminium, Zirkonium, Eisen, Titan, Vanadin und Seltene Erden, wie Lanthan und Cer. Außerdem können Magnesiumsalze verwendet werden. Wasserlösliche Salze von Magnesium, Zinn, Indium, Seltenen Erden und Aluminium werden bevorzugt. Indium ist am meisten bevorzugt. Zu den geeigneten wasserlöslichen Salzen dieser Metalle gehören Halogenid (z.B. Chlorid), Nitrat, Sulfat, Acetat und Glukonat. Beispielsweise gehören zu den geeigneten löslichen Indiumsalzen Indiumchlorid, Indiumsulfat und Indiumnitrat.

Beispiele für Anionen, die mit Calcium-, Magnesium- und Schwermetallkationen unter Bildung der gewünschten remineralisierenden Niederschläge reagieren und somit als sekundäre Anionen geeignet sind, sind Fettsäurereste mit 8 bis 18 C-Atomen, Fluorid, Fluorophosphat, Silicafluorid, Molybdat, Sulfat, Wolframat, Tartrat, Sorbat, Alkylsulfat mit 8 bis 18 C-Atomen, Carbonat und Jodat. Fluorid, Fluorophosphat, Fettsäurereste mit 8 bis 18 C-Atomen (z.B. Laurat und Stearat) und Carbonat werden bevorzugt. Geeignete lösliche Salze dieser sekundären Anionen sind Natrium-, Kalium-, Amin-, Ammonium- und substituierte Ammoniumsalze. Das am meisten bevorzugte sekundäre Anion ist das Fluoridion. Beispiele für lösliche Fluoride zur Einarbeitung in die erfundungsgemäßen Mittel sind Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Betainfluorid, Alaninstannofluorid und Hexylaminfluorid.

Beim Einführen eines erfindungsgemäßen Mittels in die Mundhöhle können sich viele verschiedene Niederschläge zusätzlich zum Calciumphosphat bilden. Vorzugsweise ist der Niederschlag von weißer Farbe. Einige dieser Niederschläge können dadurch gebildet werden, daß sich erst ein ursprünglicher Niederschlag bildet, der dann weiter unter Bildung des remineralisierenden Niederschlags reagiert. Beispielsweise kann sich erst ein Hydroxyd bilden und dann weiter unter Bildung des entsprechenden Oxids reagieren. Am meisten bevorzugt wird es, wenn die erfindungsgemäßen Bestandteile so ausgewählt werden, daß die meisten Niederschläge Calciumphosphatverbindungen mit geringen Mengen an darin eingelagertem Indium und Fluorid sind. Dies resultiert in einer remineralisierten Zahnstruktur, die der natürlichen Zahnstruktur ähnlich ist, mit kleinen Mengen an darin eingelagertem Indium und Fluorid, was einen erhöhten Widerstand gegenüber Löslichkeit zur Folge hat. Somit wird die remineralisierte Zahnstruktur gegenüber Zahnekaries widerstandsfähiger sein, als es die ursprüngliche Struktur war.

Bei Verwendung geeigneter Ionen im vorliegenden Mittel können sich folgende unlösliche Niederschläge zusätzlich zu den Calciumphosphaten bilden:  $\text{CaF}_2$ ,  $\text{ZnNH}_4\text{PO}_4$ ,  $\text{InPO}_4$ , Phosphate von Seltenen Erden, wie Lanthan, Cer- und Samariumphosphat, Fluoride von Seltenen Erden, wie Lanthan, Cer, Praseodym-, Neodym- und Samariumfluoride, Magnesium-alkylsulfonat, worin die Alkylgruppe 6 bis 18 C-Atome aufweist, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Zinkstearat und Aluminiumphosphat.

Andere erfundungsgemäß vorgesehene Niederschläge sind:  
Aluminiumoxid, Aluminiumhydroxid, Indiumhydroxid, Indiumphosphat, Lanthantartrat, Lanthansorbat, Lanthanoxalat, Lanthanoxid, Lanthanwolframat, Lanthanphosphat, Magnesiumalkylsulfonat, wie Magnesium-n-decylsulfonat, Magnesiumlaurylsulfonat, Magnesiummyristylsulfonat, Magnesiumcetyl-sulfonat und Magnesium-n-octadecylsulfonat, Magnesiumoleat, Magnesiummyristat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Magnesiumlaurat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumfluorid, Magnesiumphosphate, Magnesiumhydroxid, Magnesiumammoniumphosphat, Mangancarbonat, Manganhydroxid, Manganammoniumphosphat, Nickelhydroxid, -laurat, -myristat, -palmitat und -stearat, Stannoxxalat, Zinktartrat, Zinkcarbonat, Zinkoxalat, Zinkhydroxid, Zinkphosphat (üblicherweise komplexe Gemische), Zinkammoniumphosphat, Zirkoniumhydroxid, Zirkoniumphosphat, Calciumcarbonat, Calciummolybdat, Calciumsilikat, Calciumwolframat, Calciumlaurylsulfonat, Calciummyristylsulfonat, Calciumhexadecylsulfonat, Calcium-n-octadecylsulfonat, Calciumoleat, Calciumstearat, Calciumtartrat, Calciumaluminate, Calciumhydroxid, Calciumammoniumphosphat, Tricalciumphosphat, Dicalciumphosphat, Calciummonofluorphosphat,  $MgHPO_4$ ,  $Mg_3(PO_4)_2$ ,  $MgNH_4PO_4$ , Aluminiumphosphate, Aluminiumorthophosphat, Calciumphosphate, Zinkphosphate, Strontiumphosphat, Indiumphosphat, Zinnphosphat, Cerphosphat,  $MoO_3$ ,  $SiO_2$ ,  $SiO_2 \cdot xH_2O$ ,  $Sn(OH)_2$ ,  $SnO_2 \cdot xH_2O$ ,  $Ti(OH)_4$ ,  $TiO_2$ ,  $V_2O_5$  und  $WO_3$ . Diese Niederschläge bilden sich bei Verwendung wasserlöslicher Salze der jeweiligen vorstehend beschriebenen Kationen und Anionen.

Typische erfindungsgemäße wasserfreie Mittel in Form von Mundwässern enthalten zusätzlich zu den remineralisierenden Salzen etwa 5 bis etwa 90 % absoluten Alkohol und etwa 5 bis etwa 90 % Feuchthaltemittel. Typische Feuchthaltemittel, die sich für Mundwässer eignen, sind Glycerin, Sorbit, Propylenglykol, Polyäthylenglykol (Molekulargewicht 200 bis 900) und andere eßbare mehrwertige Alkohole. Gegebenenfalls können solche Mittel außerdem etwa 0,01 bis etwa 0,5 % eines Süßemittels, etwa 0,01 bis etwa 2 % eines Geschmacksmittels und etwa 0,1 bis etwa 1 % eines organischen oberflächenaktiven Mittels enthalten. Geeignete Süßmittel sind Saccharin, Lävulose und Asparagylphenylalaninmethylester. Geeignete Geschmacksstoffe sind Wintergrünöl, Pfefferminzöl, Cassiaöl, Anisöl, Zimtöl und deren Gemische. Geeignete organische oberflächenaktive Mittel sind Polyoxyäthylen-(20)-sorbitanmonoisostearat, Natriumlaurylsulfat und Sorbitanmonolaurat. Zusätzliche geeignete als Emulgator wirkende oberflächenaktive Mittel sind nachstehend bei der Diskussion der Zahnpastenzusammensetzungen genannt. Da die vorstehend beschriebenen wasserfreien Mundwässer metastabile Lösungen der remineralisierenden Salze bilden, wenn sie mit Wasser vermischt werden, können diese Mittel gegenbenenfalls unmittelbar vor ihrer Anwendung mit Wasser vermischt werden (d.h. 5 Minuten lang). Es ist außerdem wünschenswert in erfindungsgemäße Mundwässer Suspendiermittel einzuarbeiten, um die ungelösten Teilchen der remineralisierenden Salze in Suspension im Mittel zu halten und somit die Notwendigkeit, das Mittel vor dessen Anwendung zu schütteln, auszuschalten.

Es sind viele Mittel bekannt, die sich als Suspendiermittel für Feststoffteilchen in oralen Produkten eignen und in den vorliegenden Mundwässern angewendet werden können. Beispiele sind Carboxymethylcellulose, feintägige Kieselerde, Methylcellulose, Hydroxyäthylcellulose und natürliche und synthetische Gummis. Wenn Suspendiermittel verwendet werden, liegen sie typischerweise in Mengen von 0,1 bis 1 % des Mittels vor.

Erfindungsgemäße wasserfreie Mittel in Form von Zahnpasten enthalten zusätzlich zu den remineralisierenden Salzen etwa 0,5 bis etwa 50 %, vorzugsweise 5 bis 25 %, eines Schleifmittels, etwa 0,2 bis etwa 5 % eines organischen oberflächenaktiven Mittels und etwa 40 bis etwa 90 % eines Feuchthaltemittels. Diese Mittel enthalten vorzugsweise außerdem etwa 0,1 bis etwa 5 % eines Bindemittels. Geeignete Feuchthaltemittel für Zahnpasten sind eßbare mehrwertige Alkohole, wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol, Polyäthylenglykole mit Molekulargewichten von etwa 200 bis etwa 900, Mineralöl und Paraffinöl, gegebenenfalls können andere Bestandteile wie Geschmacksmittel und Süßemittel, wie sie im vorstehenden bei den Mundwässern genannt wurden, den erfundungsgemäßen Mitteln zugesetzt werden.

Zu den geeigneten Schleifmitteln gehören Silicaxerogele wie sie in der US-PS 3 538 230 beschrieben werden. In den erfundungsgemäßen Mitteln können auch andere

übliche Zahnpastenschleifmittel verwendet werden, wozu  $\beta$ -  
Phasen-Calciumpyrophosat, Zirkoniumsilicat, Calciumcarbonat,  
Dicalciumphosphatdihydrat und die wärmehärtenden polymeri-  
sierten Harze wie sie in der US-PS 3 070 510 beschrieben  
sind, gehören. Silica-aerogele und die unlöslichen Meta-  
phosphate, wie unlösliches Natriummetaphosphat, können  
ebenfalls verwendet werden. Auch können Gemische von  
Schleifmitteln verwendet werden. Silicaxerogel-Schleif-  
mittel werden bevorzugt.

Geeignete oberflächenaktive Mittel sind solche, die einiger-  
maßen stabil sind und bei einem sauren pH-Wert Schaum bil-  
den. Vorzugsweise werden seifenfreie anionische oder  
nichtionische organische synthetische Detergentien ver-  
wendet. Beispiele für solche Mittel sind wasserlösliche  
Salze von Alkylsulfat mit 10 bis 18 C-Atomen im Alkylrest,  
wie Natriumlaurylsulfat, wasserlösliche Salze von sulfo-  
nierten Monoglyceriden von Fettsäuren mit 10 bis 18 C-  
Atomen, wie Natriummonoglyceridsulfonat, Salze von  $C_{10}-C_{18}$ -  
Fettsäureamiden von Taurin, wie Natrium-N-methyl-N-  
palmitoltaurid, Natrium-N-kokosnuß-säure-N-methyl-taurat,  
Salze von  $C_{10}-C_{18}$ -Fettsäureestern von Isothionsäure und  
im wesentlichen gesättigte aliphatische Acylamide von  
gesättigten Monoaminocarbonsäuren mit 2 bis 6 C-Atomen,  
worin der Acylrest 12 bis 16 C-Atome enthält, wie Natrium-  
N-lauryl-sarcosid. Gemische von zwei oder mehreren ober-  
flächenaktiven Mitteln können ebenfalls verwendet werden.

Ein Bindemittel wird vorzugsweise zugesetzt, um die  
Zahnpasten zu verdicken und ihnen die gewünschte Konsistenz  
zu geben. Geeignete Verdickungsmittel sind wasserlösliche

Salze von Celluloseäthern, wie Natriumcarboxymethyl-cellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxyäthylcellulose. Natürliche Gummis, wie Indischer Traganth, Gummi arabicum und Traganth, können ebenfalls verwendet werden. Kolloidales Magnesiumaluminumsilikat, Silica-aerogele, beide alleine und in Kombination mit äthoxylierten Stearaten, wie Poly-oxyäthylen-(20)-sorbitanmonoisostearat, Silicaxerogele, gebrannte Silica oder andere feinteilige Kieselserden, können als Teil der Verdickungsmittel zur weiteren Verbesserung der Textur verwendet werden. Ein bevorzugtes Verdickungsmittel ist Xanthangummi.

Das Feuchthaltemittel in einer Zahnpaste liefert einen großen Teil des wasserfreien Vehikels und hält die Paste in einem weichen, geschmeidigen Zustand. Geeignete Feuchthaltemittel sind eßbare mehrwertige Alkohole, wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol, Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von etwa 200 bis etwa 900, Mineralöl und Paraffinöl.

Erfnungsgemäße wasserfreie Kaugummis enthalten zusätzlich zu den remineralisierenden Salzen einen Gummigrundstoff (der ein kaubares plastisches Gummimaterial ist, wie Naturkautschuk, Chiclegummi, Polyvinylacetat, Ester-gummi, Cumaronharz oder Paraffinwachs). Gegebenenfalls können außerdem Feuchthaltemittel, Geschmacksstoffe und künstliche Süßmittel, wie vorstehend beschrieben, und Zucker zugesetzt werden. Typischerweise enthalten erfindungsgemäße Kaugummis zusätzlich zu den remineralisierenden Salzen etwa 15 bis etwa 40 % Gummigrundstoff, 50 bis 65 % Zucker, 5 bis 15 % Feuchthaltemittel und 0,05 % bis 1,5 % Geschmacksstoffe. Es wird soviel Säure oder Base

zugesetzt, wie erforderlich ist, um den erfindungsgemäßen pH-Wert zu liefern.

Wie vorstehend ausgeführt, ist es wichtig, daß die erfindungsgemäßen Mittel einen pH-Wert von etwa 2 bis etwa 5 ergeben, wenn sie in einem Präparat, das aus zwei Teilen Wasser zu einem Teil des Mittels besteht, vermischt werden. Das kann die Einarbeitung einer entsprechenden Menge einer Säure in das Mittel erforderlich machen, um den gewünschten pH-Wert zu erzielen. Die Säure muß eine wasserfreie Flüssigkeit oder ein Feststoff sein. Geeignete Säuren für diesen Zweck sind Glykolsäure, Histidin, Itaconsäure, Lysin, Maleinsäure, Malonsäure, Mesaconsäure, Oxalessigsäure, Pimelinsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Apfelsäure, Valeriansäure, Borsäure, Selensäure, Seleige Säure, Eisessig, Acrylsäure, Adysinsäure, d-Alanin, Allantoin, Glycin, p-Aminobenzosäure, Anissäure, Ascorbinsäure, Asparaginsäure, Benzosäure, Caffeinsäure, Zimtsäure, Zitronensäure, Cystein, 2,4-Dinitrophenol, Ameisensäure, Fumarsäure, Furancarbonsäure, Glutaminsäure und Glutarsäure.

#### Beispiel 1

Eine erfindungsgemäße Zahnpasta wurde durch Vermischen der folgenden Bestandteile in den angegebenen Mengenanteilen hergestellt:

<u>Bestandteile</u>	<u>Gewichtsteile</u>
Glycerin	66,30
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1,89
Natriumfluorid	0,20
Calciumchlorid	2,50
Indium(III)chlorid	0,17
Saccharin	0,33
Calciumpyrophosphat	20,00
Geschmacksstoff	0,96
gereinigtes Natrium-N-kokosnußsäure-N-methyltaurat (Igepon TC-42)	1,75
Gebrannte Kieselerde (Aerosil 200 V)	2,00
Polysaccharid-xanthangummi (Keltrol)	0,20
Polyoxyäthylen(20)-sorbitanmonoisostearat	2,00
Glutaminsäurehydrochlorid	1,70
	<hr/> 100,00

Bei Verwendung zum Zähneputzen auf übliche Weise remineralisiert dieses Mittel entmineralisierten Zahnschmelz und macht den Schmelz gegenüber zukünftiger Demineralisierung widerstandsfähiger als er ursprünglich war.

#### Beispiel 2

Ein erfindungsgemäßes Kaugummi wurde wie folgt hergestellt:

2543489

- 17 -

Bestandteile

## Gummigrundstoff

Estergummi	6,40
Cumaronharz	9,60
trockener Latex-	
kautschuk	3,20
Paraffinwachs	2,10
(Schmelzpunkt 82°C)	

Gewichtsteile

21,30

Zucker

64,00

Glycerin

7,26

Geschmacksstoff

1,05

Calciumchlorid

2,50

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

1,89

Zitronensäure

2,00

100,00

Das Kauen dieses Gummis auf übliche Weise ist eine wirksame Remineralisierungsbehandlung für entmineralisierte Zähne.

Beispiel 3

Ein erfindungsgemäßes Mundwasser wurde wie folgt hergestellt:

609817 / 1201

<u>Bestandteile</u>	<u>Gewichtsteile</u>
Glycerin	30,00
Geschmacksstoffe	0,1
Polyoxyäthylen(20)sorbitan-monoisostearat	0,5
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,37
Natriumfluorid	0,04
Calciumchlorid	0,5
Indium(III)chlorid	0,034
Saccharin	0,05
Zitronensäure	1,50
Absoluter Alkohol	Rest auf 100

P a t e n t a n s p r ü c h e:

1. Wasserfreies Mittel zum Remineralisieren von entmineralisiertem Zahnschmelz, enthaltend
  - (A) ein wasserlösliches Calciumsalz,
  - (B) ein wasserlösliches Phosphat und
  - (C) als Rest wasserfreies, zur Verwendung in der Mundhöhle geeignete Bestandteile,  
wobei das Molverhältnis von Calcium zu Phosphat etwa 0,01 bis etwa 100 beträgt, und das Mittel beim Dispergieren in Wasser in einer Konzentration von einem Teil des Mittels zu zwei Teilen Wasser einen pH-Wert von etwa 2 bis etwa 5 ergibt.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an wasserlöslichem Calciumsalz etwa 0,005 bis etwa 10 % und die Menge an wasserlöslichem Phosphat etwa 0,005 bis etwa 10 % beträgt.
3. Wasserfreies Mittel nach Anspruch 1 und 2 in Form eines Zahnpflegemittels, enthaltend
  - (A) etwa 0,005 bis etwa 10 % eines wasserlöslichen Calciumsalzes,
  - (B) etwa 0,005 bis etwa 10 % eines wasserlöslichen Phosphats,
  - (C) etwa 0,5 bis etwa 50 % Zahnpflegeschleifmittel,
  - (D) etwa 0,2 bis etwa 5 % eines organischen oberflächenaktiven Mittels und
  - (E) etwa 40 bis etwa 90 % eines Feuchthaltemittels,

wobei das Molverhältnis von Calcium zu Phosphat etwa 0,01 bis etwa 100 beträgt und das Mittel beim Dispergieren in Wasser in einer Konzentration von einem Teil des Mittels zu zwei Teilen Wasser einen pH-Wert von etwa 2 bis etwa 5 ergibt.

4. Wasserfreies Mittel nach Anspruch 1 und 2 in Form eines Mundwassers enthaltend
  - (A) etwa 0,005 bis etwa 10 % eines wasserlöslichen Calciumsalzes,
  - (B) etwa 0,005 bis etwa 10 % eines wasserlöslichen Phosphats,
  - (C) etwa 5 bis etwa 90 % eines eßbaren mehrwertigen Alkohols und
  - (D) etwa 5 bis etwa 90 % absoluten Alkohol,wobei das Molverhältnis von Calcium zu Phosphat etwa 0,01 bis etwa 100 beträgt und das Mittel beim Dispergieren in Wasser in einer Konzentration von einem Teil des Mittels zu zwei Teilen Wasser einen pH-Wert von etwa 2 bis etwa 5 ergibt.
5. Wasserfreies Mittel nach Anspruch 1 und 2 in Form eines Kaugummis enthaltend
  - (A) etwa 0,005 bis etwa 10 % eines wasserlöslichen Calciumsalzes,
  - (B) etwa 0,005 bis etwa 10 % eines wasserlöslichen Phosphats und
  - (C) einen Kaugummigrundstoff,

worin das Molverhältnis von Calcium zu Phosphat etwa 0,01 bis etwa 100 beträgt und das Mittel beim Dispergieren in Wasser in einer Konzentration von einem Teil des Mittels zu zwei Teilen Wasser einen pH-Wert von etwa 2 bis etwa 5 ergibt.

6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als zusätzlichen Bestandteil etwa 0,005 bis etwa 5 % eines wasserlöslichen Magnesium- oder Schwermetallsalzes enthält.
7. Mittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis von Calcium zu Phosphat etwa 0,2 bis etwa 0,5 beträgt.
8. Mittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Schwermetall Mangan, Zinn, Zink, Indium, Aluminium, Zirkonium, Eisen, Titan, Vanadin oder eine der Seltenen Erden ist.
9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Schwermetall Zinn, Indium, Aluminium oder eines der Seltenen Erden ist.
10. Mittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es als zusätzlichen Bestandteil etwa 0,005 bis etwa 5 % eines wasserlöslichen Salzes eines Anions enthält, das in der Lage ist, mit den Kationen von Calcium, Magnesium oder den Schwermetallen gemäß Anspruch 9 einen wasserunlöslichen Niederschlag zu bilden.

- 22 -

11. Mittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Anion Fluorid ist.

12. Mittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Anion Fluorid und das Schwermetall Indium ist.

Für: The Procter & Gamble Company  
Cincinnati, Ohio, V.St.A.

Dr. H.J. Wolff  
Rechtsanwalt

609817/1201

JV

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**